

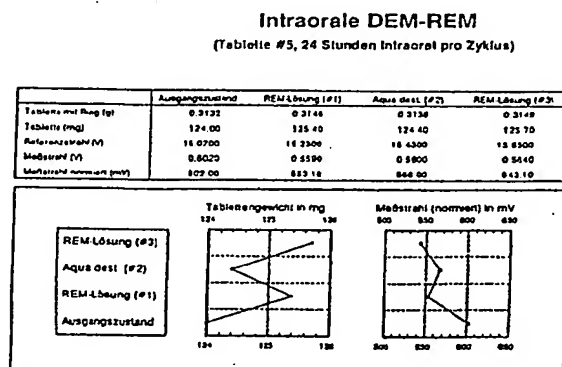
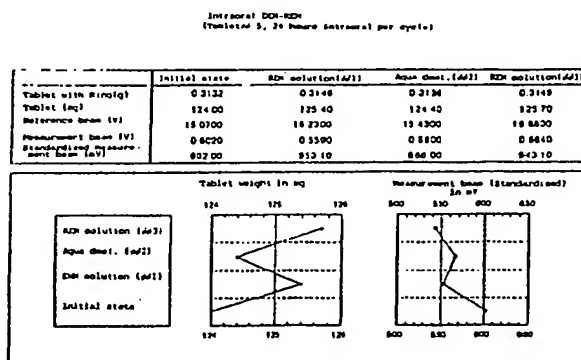


PCT
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<p>(51) Internationale Patentklassifikation ⁵ : A61K 7/16, 7/26</p>	A1	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 94/00101</p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 6. Januar 1994 (06.01.94)</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE93/00579</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 30. Juni 1993 (30.06.93)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: P 42 21 054.2 30. Juni 1992 (30.06.92) DE</p> <p>(71)(72) Anmelder und Erfinder: WIEDEMANN, Wolfgang [DE/DE]; Am Ziegelbaum 51, D-97204 Höchberg (DE).</p> <p>(74) Anwalt: PÖHNER, Wilfried; Postfach 6323, Kaiserstr. 27, D-97013 Würzburg (DE).</p> <p>(81) Bestimmungsstaaten: AU, BR, CA, FI, JP, KP, KR, NO, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p>		
<p style="text-align: right;">Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i></p>		

(54) Title: **PROPHYLACTIC AND THERAPEUTICAL PREPARATION AGAINST CARIES**

(54) Bezeichnung: **PRÄPARAT ZUR PROPHYLAKTISCHEN UND THERAPEUTISCHEN BEHANDLUNG VON KARIES**



(57) Abstract

A prophylactic and therapeutical preparation against caries designed as a chewing gum, a candy for chewing or sucking, tooth paste, mouth wash or spray and the like, contains a proton donor as well as dissolved or easily soluble calcium and dissolved or easily soluble phosphate.

(57) Zusammenfassung

Vorgeschlagen wird ein Präparat für die prophylaktische und therapeutische Behandlung von Karies, in Form einer Kau-masse, Kaubonbons, Lutschbonbons, Zahnpasta, Mundwasser, Mundspray und dgl., wobei ein Protonenspende sowie gelöstes oder leicht lösliches Calcium und gelöstes oder leicht lösliches Phosphat vorhanden ist.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	FI	Finnland	MR	Mauritanien
AU	Australien	FR	Frankreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GA	Gabon	NE	Niger
BE	Belgien	GB	Vereinigtes Königreich	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GN	Guinea	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	GR	Griechenland	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	HU	Ungarn	PL	Polen
BR	Brasilien	IE	Irland	PT	Portugal
BY	Belarus	IT	Italien	RO	Rumänien
CA	Kanada	JP	Japan	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SD	Sudan
CG	Kongo	KR	Republik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SK	Slowakische Republik
CM	Kamerun	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CN	China	LU	Luxemburg	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LV	Lettland	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	MC	Monaco	UA	Ukraine
DE	Deutschland	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
DK	Dänemark	ML	Mali	UZ	Usbekistan
ES	Spanien	MN	Mongolei	VN	Vietnam

Präparat zur prophylaktischen und

therapeutischen Behandlung von Karies

5

Die Erfindung betrifft ein Präparat für die prophylaktische und therapeutische Behandlung von Karies, in Form einer Kaumasse, Kaubonbons, Lutschbonbons, Zahnpasta, Mundwasser, Mundspray und dgl.

15

Bei Karies treten durch punktuelle Zerstörung des Zahnschmelzes und mitunter auch des darunter befindlichen Dentins Läsionen auf. Als präparative Maßnahme zur Erhaltung des Zahnes wird zunächst der beschädigte Bereich des Zahnschmelzes und Dentins mit Hilfe eines Bohrers entfernt, so daß sich eine Kavität ausbildet. Nach der Desinfektion erfolgt durch Einbringen bestimmter Materialien in Form von Amalgam, Kunststoff, Zement, Gold oder dgl. deren Ausfüllen, um ein Eindringen von Schmutz, Bakterien zu verhindern. Schließlich wird die Oberfläche des Füllmaterials und insbesondere auch die der Übergangszone poliert, um ein neues Entstehen der Karies zu unterbinden.

20

25

Als nachteilig ist anzusehen, daß die aus dem Stande der Technik bekannte Methode aufwendig ist und unter Umständen einen mehrfachen Arztbesuch erfordert.

30

Aufgabe der Erfindung ist die Schaffung eines Prä-

- 2 -

parates für die Remineralisierung, das bei Applikation optimale Verhältnisse in der Mundhöhle bzw. direkt am Zahn erzeugt.

5 Zur Lösung dieser Aufgabe wird vorgeschlagen, daß
ein Protonenspender sowie gelöstes oder leicht lös-
liches Calcium und gelöstes oder leicht lösliches
Phosphat vorhanden ist. Das Präparat wird oral an-
gewendet, z.B. in Form eines Lutsch- oder Kaubon-
10 bons oder einer Kaumasse. Auch Zahnpasta, Mundwas-
ser, Mundspray oder andere Präparate für die tägliche
Zahn- und Mundpflege kommen als Vehikel in Be-
tracht.

15 Die Erfindung geht aus von der Erkenntnis, daß der
Prozeß der Kariesentstehung umkehrbar ist. Sowohl
experimentelle Untersuchungen als auch ein mathema-
tisches Diffusions-Reaktionsmodell haben ergeben,
daß den nicht-stationären Randbedingungen für die
20 Mineral austauschvorgänge an den Zähnen besondere
Bedeutung zukommt: Nur adäquat variierende Konzen-
trationen von gelöstem Mineral (im wesentlichen
Calcium und Phosphat) und der pH-Wert sowie Hilfs-
stoffe wie Fluorid im Mundhöhlenmilieu, welches
25 die Läsion umspült, ermöglichen eine vollständige
und tiefe Remineralisation der Läsion. Die gleichen
Vorgänge spielen eine bedeutsame Rolle bei der pro-
phylaktischen Sättigung der Zahnhartsubstanzen mit
Mineralien.

30 Der beschriebene Mineralisationsprozeß wird ganz
wesentlich von physikochemischen Größen wie der Ab-
scheidungsrate von Mineral aus der gelösten Phase,

- 3 -

5 der Sättigungskonzentration beim jeweiligen pH-Wert oder den Diffusionskonstanten der verschiedenen gelösten Komponenten bestimmt. Diese Parameter sowie die Substratoberfläche, also die aktive Oberfläche im Schmelz, haben Einfluß auf Menge, Art und Struktur des abgeschiedenen Minerals.

10 Diese zunächst in vitro beobachteten Vorgänge funktionieren auch in vivo.

15 Die Verwendung dieser Erkenntnisse zur Entwicklung eines Kariesprophylaktikums oder -therapeutikums ist ganz wesentlich von der Möglichkeit bestimmt, die optimalen Verhältnisse in der Mundhöhle bzw. direkt am Zahn zu erzeugen. Hierzu zählt auch die Schaffung von für die Remineralisation optimalen Bedingungen, die im sauren Bereich liegen. Die Beigabe eines Protonenspenders dient der Ausbildung eines (zunächst von neutralen Verhältnissen ausgehenden) niederen pH-Werts. Erst dann erfolgt eine Dissoziation der Ca- und Phosphatverbindungen.

20 Für einen Lutschbonbon können als Grundmasse Zucker oder Zuckeraustauschstoffe wie Xylit, Sorbit oder Isomalt Verwendung finden. Als Grundmasse kommen weiterhin in Betracht Zuckeraustauschstoffe und/oder Gelatine und/oder Gummiarabicum und/oder Kaumasse.

30 Bei der Formulierung des Rezeptes für eine Applikation muß die Pufferwirkung des Phosphatrestes sowie die des Speichels berücksichtigt werden. Einen wichtigen Gesichtspunkt für die Zusammensetzung

- 4 -

stellt auch die Speichel-Clearance dar, d.h. die Menge an zugeführten Agentien, die durch den Speichel verdünnt und verschluckt wird. Dieser Anteil wird stark von der Applikationsform (Lutschbonbon, Kaubonbon, Zahnpasta ...) beeinflusst. Bei dem für eine gesteuerte Remineralisation notwendigen Ausgangs-pH-Wert von pH=4-4,5 liegt ein Teil des Phosphates als H_2PO_4 -Ion, also nur einfach dissoziiert in Lösung vor. Die undissoziierten, an das Phosphat gebundenen Protonen müssen zusätzlich zugegeben werden. Das kann z.B. in Form von Citrat oder einer anderen in der Süßwarenherstellung zur Aromatisierung verwendeten Säure (z.B. Milchsäure, Apfelsäure, Weinsäure, allg. Fruchtsäure) geschehen. Auch die Verwendung von Calciumchlorid als Calciumspender wäre denkbar.

Um die Clearance der aus der Vorrichtung stammenden Stoffe zu verzögern und somit die Konzentrationsprofile zu steuern, können den Vorrichtungen, insbesondere der Zahnpasta, dem Mundwasser und dem Mundspray auch Stoffe beigegeben werden, die einerseits Calcium und/oder Phosphat in größerer Menge physikalisch binden, andererseits aber selbst an Zahnoberfläche und/oder Mundhöhlenschleimhaut adsorbiert werden. Solche Stoffe sind meist organischer Natur und bipolar und werden in der Kariestherapie als Fluoridüberträger verwandt wie z.B. Aminfluorid. Auch Stoffe aus der Klasse der Chlorhexidin-di-Gluconate und der quarternären Ammoniumbasen werden für ähnliche Zwecke, z.B. zur Verlängerung der desinfizierenden Wirkung verwendet (z.B. bei Chlorhexidin und Benzoxoniumchlorid).

- 5 -

5 Aber auch Zusätze mit höherer Viskosität, die sich auf dem Zahn und der Schleimhaut auflagern und Calcium und Phosphat adsorbiert enthalten können, kommen zur Verzögerung der Clearance in Frage. Die Natur bildet solche Stoffe z.B. in der Zahnplaque in Form von extrazellulären Polysacchariden. Danach kann ein solcher Zusatz z.B. ein Stoff aus der Klasse der Polyglucane sein.

10

 In saurem Milieu fällt Ca-PO₄ oft nicht in solider Form oder der energetisch günstigsten Form, dem Hydroxylapatit, aus. Darum sind der Formulierung Begleitstoffe zuzuschlagen, die die solide Hydroxylapatit-Bildung katalysieren und die fraktale Abscheidung vermeiden. Als solcher Stoff ist z.B. Fluorid bekannt.

15

20 Die Ausführungen zeigen, daß sich für die Zusammensetzung des Präparates je nach Anwendungsform unterschiedliche Formulierungen ergeben:

25

 a) für Lutschbonbons oder Kaubonbons mit einer mittlerer Verweilzeit von 5-8 min im Mund kann der oben beschriebene Mechanismus unter Berücksichtigung des Speichelflusses durch die folgende Zusammensetzung realisiert werden. Hierbei ist auch der ständige Verlust an mineralischen Bestandteilen durch Verschlucken der Lösungen berücksichtigt:

30

 Pro kg Bonbonmasse müssen 200 bis 800 mmol, vorzugsweise 300 bis 600 mmol, insbesondere 400 bis 500 mmol Calcium bzw. Calciumverbindungen zugegeben

- 6 -

- werden, das entspricht etwa 0,9 bis 3,6 Gewichtsprozent bzw. 1,35 bis 2,7 Gewichtsprozent bzw. 1,8 bis 2,25 Gewichtsprozent Calcium(-Verbindungen). Wegen des im Speichel vorhandenen hohen Phosphatgehaltes (Gehalt an Phosphat-Ionen) kann die Zufuhr von Phosphat(-Ionen) durch die beschriebene Vorrichtung zwischen 50 und 400 mmol, insbesondere 100 bis 300 mmol begrenzt werden. In Gewichtsprozent ausgedrückt sind dies 0,47 bis 3,73 bzw. 0,94 bis 2,82 Prozent PO_4 .
- Ein Teil der für die Ansäuerung notwendigen Protonen wird von Phosphat(-Ionen) abgepuffert. Dadurch sowie durch die unvollständige Dissoziation der verschiedenen Fruchtsäuren geht er zur Ansäuerung des Mundhöhlenmilieus verloren. Die Zugabe an Säure richtet sich nach diesen Verhältnissen. Zur Ansäuerung des Mundhöhlenmilieus sind 290 mmol H^+ pro kg Bonbonmasse notwendig (dieser Wert beruht auf Messungen, die im Mund durchgeführt wurden).
- Unter Berücksichtigung der o.a. Verhältnisse ergibt sich bei der Verwendung eines Calcium-Fruchtsäuresalzes als Calciumspender ein notwendiger Gehalt von 400 bis 1500 mval Fruchtsäure. Umgerechnet auf die dreibasische Zitronensäure ergibt sich je nach Dissoziationsgrad ein Gehalt von ca. 2,8 bis 11 Gewichtsprozent Citrat. Zur Katalyse der soliden Hydroxylapatit-Abscheidung sollte der Bonbon noch 0,7 bis 2,4 mmol Fluorid/kg Bonbon enthalten.
- b) Für die Anwendung als Zahnpasta muß unter Berücksichtigung des Verdünnungseffektes durch den Speichel und dessen Pufferkapazität eine Formulie-

- 7 -

rung in den folgenden Grenzen in Betracht gezogen werden:

5 160 bis 660 mmol Ca, vorzugsweise 240 bis 500 mmol, insbesondere 320 bis 400 mmol Ca und 40 bis 330 mmol, vorzugsweise 80 bis 250 mmol PO_4 . An Säure benötigt man zwischen 300 und 1200 mval. Alle Angaben beziehen sich auf 1 Kg Zahnpasta.

10 Ein Teil des Calzium und Phosphates kann auch, wie beschrieben, in einen adsorbierbaren Trägerstoff gegeben werden.

15 Die Applikationsform als Zahnpasta hat, wie auch die nachfolgend beschriebene, den großen Vorteil, daß sie im Mund gleichmäßig verteilt wird und sehr homogene Verhältnisse erzeugt. Dem Trägerstoff kommt hierbei wegen der relativ kurzen Verweilzeit der eigentlichen Zahnpasta im Mund eine besondere
20 Bedeutung zu.

c) Die Konzentrationen im Mundwasser liegen wegen der relativ großen Flüssigkeitsmengen, die beim Spülen aufgenommen werden, niedriger als bei den
25 anderen beiden Formulierungen. Um die für die Härtung des Zahnschmelzes günstigsten Bedingungen in der Mundhöhle herzustellen, kann eine Mundspüllösung etwa wie folgt zusammengesetzt sein:

30 5 bis 22 mmol Ca, vorzugsweise 8 bis 16 mmol, insbesondere 10 bis 15 mmol Ca und 1 bis 10, vorzugsweise 3 bis 8 mmol PO_4 sowie 10 bis 40 mval Säure/kg Mundwasser. Diese Werte beziehen sich auf

- 8 -

eine gebrauchsfertige Lösung mit 30 ml/Applikation. Die Formulierungen in den Beispielen b und c sind ebenfalls durch geringe Fluoridgaben zu ergänzen. Alle diese Formulierungen erzeugen während einer bestimmten Zeit in der Mundhöhle ein Milieu, in welchem der Zahnschmelz bei abgesenktem pH-Wert mit gelösten Mineralien aus einer gesättigten Lösung getränkt wird. Durch den Verbrauch des sauren Bonbons oder das Auswaschen der Calcium und Phosphat adsorbierenden Trägersubstanz in Zahnpasten oder Mundwässern kommt es zu einem Anstieg des pH-Wertes an der Oberfläche und einem Konzentrationsgefälle zwischen der Oberfläche des Schmelzes und seinem Inneren. Dadurch ist ein Diffusionsstrom von Protonen, Calcium- und Phosphat-Ionen in Richtung Außenmilieu bedingt. Wegen der gegenüber Calcium- und Phosphat-Ionen größeren Beweglichkeit der Protonen kommt es im Inneren des Schmelzes zu einem schnelleren Wiederanstieg des pH-Wertes. Dadurch werden die Calcium- und Phosphat-Ionen unter der Schmelzoberfläche zum Niederschlag gezwungen und scheiden sich als solides Material ab.

Abbildung 1 zeigt eine Messung des Massen(= Mineral)-zuwachses in einer porösen Hydroxylapatit-Probe. Solche Proben verhalten sich bezüglich Demineralisation und Remineralisation wie Zahnschmelz, der bekanntermaßen überwiegend aus diesem Material besteht. Die Proben wurden an einer Prothese im Mund getragen und dreimal täglich während der Mundpflege (5 min) in eine an Calcium und Phosphat gesättigten Lösung mit pH=4,5 eingebracht.

- 9 -

5 Als Kontrolle wurde in einem zweiten Durchgang die gleiche Probe jeweils in aqua dest. gelegt und in einer dritte Versuchsrunde wieder in die saure Ca-Phosphat-Lösung. Die Punkte des Diagramms zeigen jeweils das Gewicht der Probe zu Versuchsbeginn, nach dem ersten Tag mit saurer Ca-Phosphat-Lösung, nach einem Tag mit aqua dest. und nach wieder einem Tag mit saurer Ca-Phosphat-Lösung.

10 Deutlich ist ein Mineralzuwachs von jeweils 1,4 mg nach den beiden Versuchsdurchgängen mit Remineralisationslösung zu verzeichnen, während der Versuchsdurchgang mit aqua dest. einen Mineralverlust von 1 mg zur Folge hatte.

20 Beim Lutschen eines Bonbons mit z.B. 0,44 mol/kg Ca und 0,27 mol/kg PO₄ ergibt sich bei einem Säuregehalt von 3,5 % Zitronensäure in der Wangentasche das in Abbildung 2 dargestellte zeitliche pH-Profil. Nach Einführen des Bonbons in die Mundhöhle sinkt der pH-Wert im Speichel innerhalb von 1 min auf pH 4 ab. Aufgrund der quaderförmigen Gestalt des Bonbons ist die Auflösung seiner Oberfläche zeitlich im wesentlichen konstant, so daß sich pro Zeit stets die gleiche Menge an Säure ablöst. Dadurch entsteht ein Plateau bei etwa pH 4. Nach Auflösung bzw. Entfernen des Bonbons steigt der pH-Wert im Speichel des Backenzahnbereiches durch die Speichelclearance wieder innerhalb von 3,2 min an. Entsprechende Kurven mit höherem pH-Plateau können mit anderen Säuregehalten erzielt werden.

- 10 -

P A T E N T A N S P R Ü C H E

=====

- 5 1. Präparat für die prophylaktische und therapeutische Behandlung von Karies, in Form einer Kaumasse, Kaubonbons, Lutschbonbons, Zahnpasta, Mundwasser, Mundspray und dgl., **dadurch gekennzeichnet**, daß ein Protonenspender sowie gelöstes oder leicht lösliches
- 10 ches Calzium und gelöstes oder leicht lösliches Phosphat vorhanden sind.
- 15 2. Präparat nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß als Grundmasse Zucker oder Zuckeraustauschstoffe und/oder Gelatine und/oder Gummiarabikum und/oder Kaumasse enthalten ist.
- 20 3. Präparat nach Anspruch 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß der Protonenspender eine organische Säure ist, insbesondere eine zur Aromatisierung von Süßwaren verwendete Säure, wie Zitronensäure,
- 25 Milchsäure, Fruchtsäure, Weinsäure oder deren Mischungen.
- 30 4. Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Calziumverbindung ein Calzium-Fruchtsäuresalz ist.
5. Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 4, **da-**

- 11 -

- 5 durch gekennzeichnet, daß im festen Zustand der Anteil an Calcium 0,9 bis 3,6 Gewichtsprozent, vorzugsweise 1,35 bis 2,7 Gewichtsprozent, insbesondere 1,8 bis 2,25 Gewichtsprozent beträgt und der des Phosphates 0,47 bis 3,73, insbesondere 0,94 bis 2,82 beträgt sowie eine Menge von 400 bis 1500 mval Fruchtsäure pro Kilogramm Festmasse.
- 10 6. Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß bei einer Zahnpasta ein Anteil von 160 bis 660 mmol Calciumverbindungen pro Kilogramm vorzugsweise 240 bis 500, insbesondere 320 bis 400 mmol/kg vorliegen und bei Phosphat ein
- 15 Anteil von 40 bis 330 mmol/kg vorzugsweise 80 bis 250 mmol/kg und der Säureanteil 300 bis 1200 mval/kg Zahnpaste beträgt.
- 20 7. Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß bei Mundwasser der Anteil des Calciums 5 bis 22 mmol insbesondere 10 bis 15 mmol beträgt und der Anteil des Phosphates 1 bis 10, vorzugsweise 3 bis 8 mmol und der Anteil der
- 25 Säure 10 bis 40 mval/kg beträgt.
- 30 8. Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 7, gekennzeichnet durch einen Gehalt an einem die fraktale Abscheidung inhibierenden Stoff, insbesondere Fluorid in einer Konzentration von 0,7 bis 2,4 mmol/kg.

- 12 -

9. Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 8, **dadurch gekennzeichnet**, daß eine Calcium und/oder Phosphat adsorbierende Substanz beigegeben ist.

5

10. Präparat nach Anspruch 9, **dadurch gekennzeichnet**, daß die adsorbierende Substanz ein Polyglucan ist.

10

11. Präparat nach Anspruch 9, **dadurch gekennzeichnet**, daß die adsorbierende Substanz ein Muzin ist.

15

12. Präparat nach Anspruch 9, **dadurch gekennzeichnet**, daß die adsorbierende Substanz bipolar ist.

1 / 2

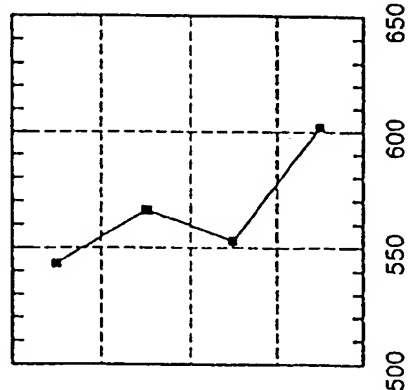
Intraorale DEM-REM

(Tablette #5, 24 Stunden intraoral pro Zyklus)

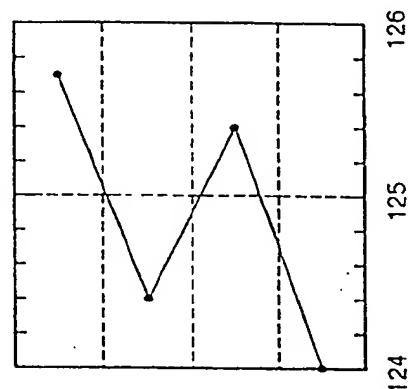
Abb. 1

	Ausgangszustand	REM-Lösung (#1)	Aqua dest. (#2)	REM-Lösung (#3)
Tablette mit Ring (g)	0.3132	0.3146	0.3136	0.3149
Tablette (mg)	124.00	125.40	124.40	125.70
Referenzstrahl (V)	15.0700	15.2300	15.4300	15.6500
Meßstrahl (V)	0.6020	0.5590	0.5800	0.5640
Meßstrahl normiert (mV)	602.00	553.10	566.00	543.10

Meßstrahl (normiert) in mV



Tablettengewicht in mg

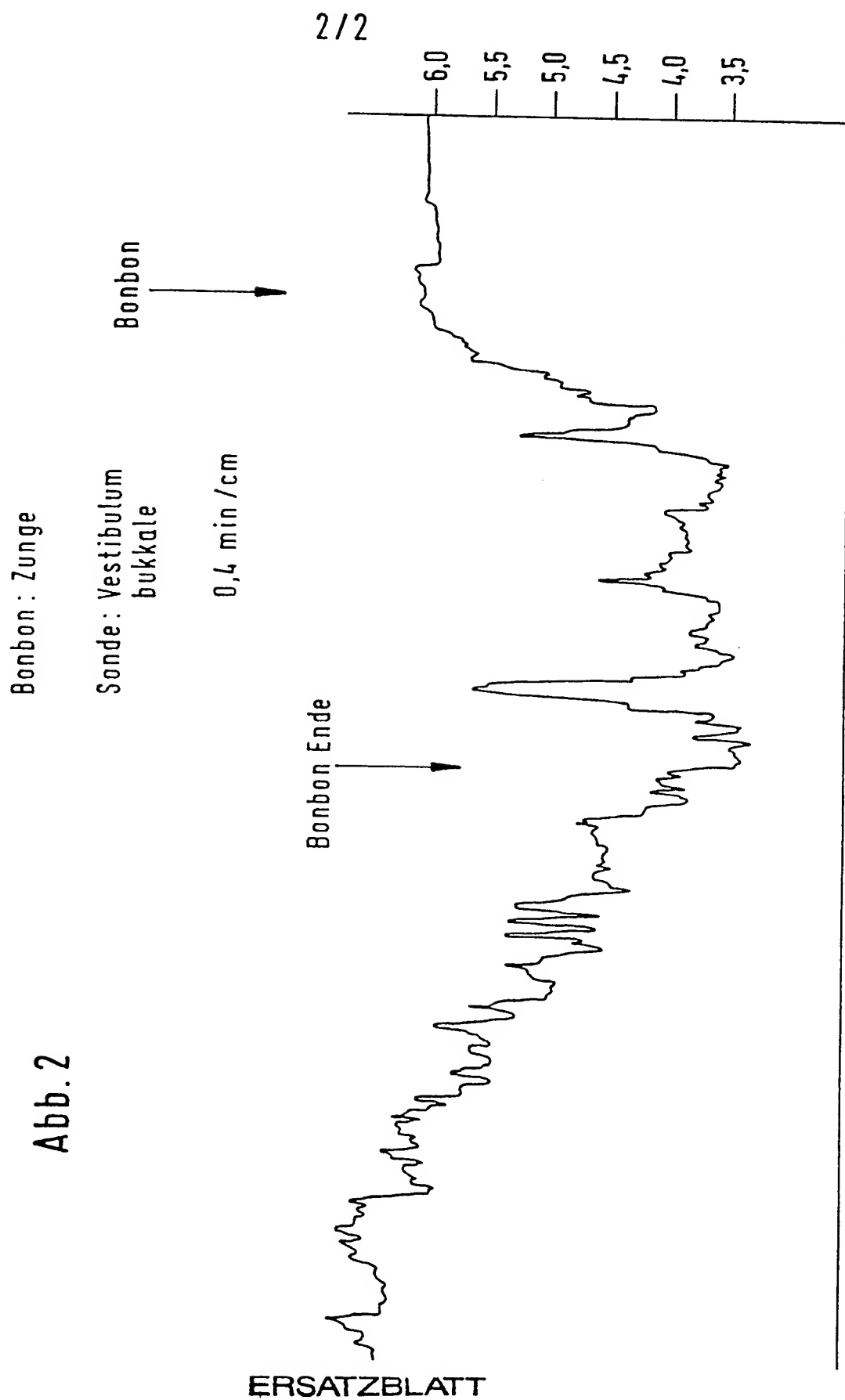


REM-Lösung (#3)

Aqua dest. (#2)

REM-Lösung (#1)

Ausgangszustand



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/DE 93/00579

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl. 5 A61K7/16; A61K7/26
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl. 5 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US, A, 4 080 440 (D.N. DIGIULIO ET AL.:) 21 March 1978 see the whole document	1-9, 12
A	---	10, 11
X	FR, A, 2 287 234 (THE PROCTER AND GAMBLE COMPANY) 7 May 1976 see the whole document	1-9
A	---	10, 11
X	GB, A, 2 102 289 (INTRADAL NV) 2 February 1983 see the whole document	1-6, 8
X	BE, A, 731 578 (S.Y. ERICSSON) 1 October 1969 see the whole document	1-4, 9

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 October 1993 (11.10.93)

Date of mailing of the international search report

21 October 1993 (21.10.93)

Name and mailing address of the ISA/
EUROPEAN PATENT OFFICE

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/DE 00579

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP,A,0344 701 (THE PROCTER & GAMBLE COMPANY) 6 December 1989 see the whole document	1-3
A	---	4-8
X	EP,A,0 091 611 (KRUPPA, W.) 19 October 1983 see the whole document	1-4
A	DE,A,729 572 (LEO-WERKE GMBH) 19 May 1940 see the whole document	1-4,9
A^	EP,A,0 174 704 (STICHTING BIOMATERIALS SCIENCE CENTER VU) 19 March 1986 ---	11

**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.**

DE 9300579
SA 76787

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report.
The members are as contained in the European Patent Office EDP file on
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information. 11/10/93

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US-A-4080440	21-03-78	None	
FR-A-2287234	07-05-76	AT-B- 349641	10-04-79
		AU-A- 8534175	07-04-77
		BE-A- 834338	09-04-76
		DE-A- 2543489	22-04-76
		GB-A- 1516525	05-07-78
		JP-A- 51091339	10-08-76
		NL-A- 7511850	13-04-76
		SE-A- 7511327	12-04-76
GB-A-2102289	02-02-83	BE-A- 893718	03-01-83
		CA-A- 1187417	21-05-85
		CH-A- 649706	14-06-85
		DE-A- 3224142	10-02-83
		FR-A,B 2508796	07-01-83
		NL-A- 8202681	01-02-83
		SE-B- 454323	25-04-88
		SE-A- 8204109	02-07-82
		US-A- 4460565	17-07-84
BE-A-731578	01-10-69	None	
EP-A-0344701	06-12-89	US-A- 4902498	20-02-90
		AU-B- 632484	07-01-93
		AU-A- 3588089	07-12-89
		JP-A- 2117611	02-05-90
EP-A-0091611	19-10-83	DE-A- 3213284	13-10-83
		US-A- 4474749	02-10-84
DE-A-729572		None	
EP-A-0174704	19-03-86	NL-A- 8402786	01-04-86
		AU-B- 565844	01-10-87
		JP-A- 62212317	18-09-87

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 93/00579

I. KLASSEIFIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben) ⁶		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
Int.Kl. 5 A61K7/16; A61K7/26		
II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE		
Recherchierter Mindestprüfstoff ⁷		
Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole	
Int.Kl. 5	A61K	
Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen ⁸		
III. EINSCHLAGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN ⁹		
Art. ^o	Kennzeichnung der Veröffentlichung ¹¹ , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile ¹²	Betr. Anspruch Nr. ¹³
X	US,A,4 080 440 (D.N. DIGIULIO ET AL.) 21. März 1978 siehe das ganze Dokument	1-9, 12
A	----	10, 11
X	FR,A,2 287 234 (THE PROCTER & GAMBLE COMPANY) 7. Mai 1976 siehe das ganze Dokument	1-9
A	----	10, 11
X	GB,A,2 102 289 (INTRADAL NV) 2. Februar 1983 siehe das ganze Dokument	1-6, 8
X	BE,A,731 578 (S.Y. ERICSSON) 1. Oktober 1969 siehe das ganze Dokument	1-4, 9
-/-		
<p>^o Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen¹⁰:</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p>		
IV. BESCHEINIGUNG		
Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts
11. OKTOBER 1993		27.10.93
Internationale Recherchenbehörde		Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten
EUROPAISCHES PATENTAMT		GAC G.

III. EINSCHLAGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN (Fortsetzung von Blatt 2)		
Art °	Kennzeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP,A,0 344 701 (THE PROCTER & GAMBLE COMPANY) 6. Dezember 1989 siehe das ganze Dokument	1-3
A	----	4-8
X	EP,A,0 091 611 (KRUPPA, W.) 19. Oktober 1983 siehe das ganze Dokument	1-4
A	----	
A	DE,A,729 572 (LEO-WERKE GMBH) 19. Mai 1940 siehe das ganze Dokument	1-4,9
A	----	
A	EP,A,0 174 704 (STICHTING BIOMATERIALS SCIENCE CENTER VU) 19. März 1986 -----	11

**ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT
ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.**

DE 9300579
SA 76787

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentedokumente angegeben.

Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am
Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

11/10/93

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US-A-4080440	21-03-78	Keine	
FR-A-2287234	07-05-76	AT-B- 349641	10-04-79
		AU-A- 8534175	07-04-77
		BE-A- 834338	09-04-76
		DE-A- 2543489	22-04-76
		GB-A- 1516525	05-07-78
		JP-A- 51091339	10-08-76
		NL-A- 7511850	13-04-76
		SE-A- 7511327	12-04-76
GB-A-2102289	02-02-83	BE-A- 893718	03-01-83
		CA-A- 1187417	21-05-85
		CH-A- 649706	14-06-85
		DE-A- 3224142	10-02-83
		FR-A,B 2508796	07-01-83
		NL-A- 8202681	01-02-83
		SE-B- 454323	25-04-88
		SE-A- 8204109	02-07-82
		US-A- 4460565	17-07-84
BE-A-731578	01-10-69	Keine	
EP-A-0344701	06-12-89	US-A- 4902498	20-02-90
		AU-B- 632484	07-01-93
		AU-A- 3588089	07-12-89
		JP-A- 2117611	02-05-90
EP-A-0091611	19-10-83	DE-A- 3213284	13-10-83
		US-A- 4474749	02-10-84
DE-A-729572		Keine	
EP-A-0174704	19-03-86	NL-A- 8402786	01-04-86
		AU-B- 565844	01-10-87
		JP-A- 62212317	18-09-87

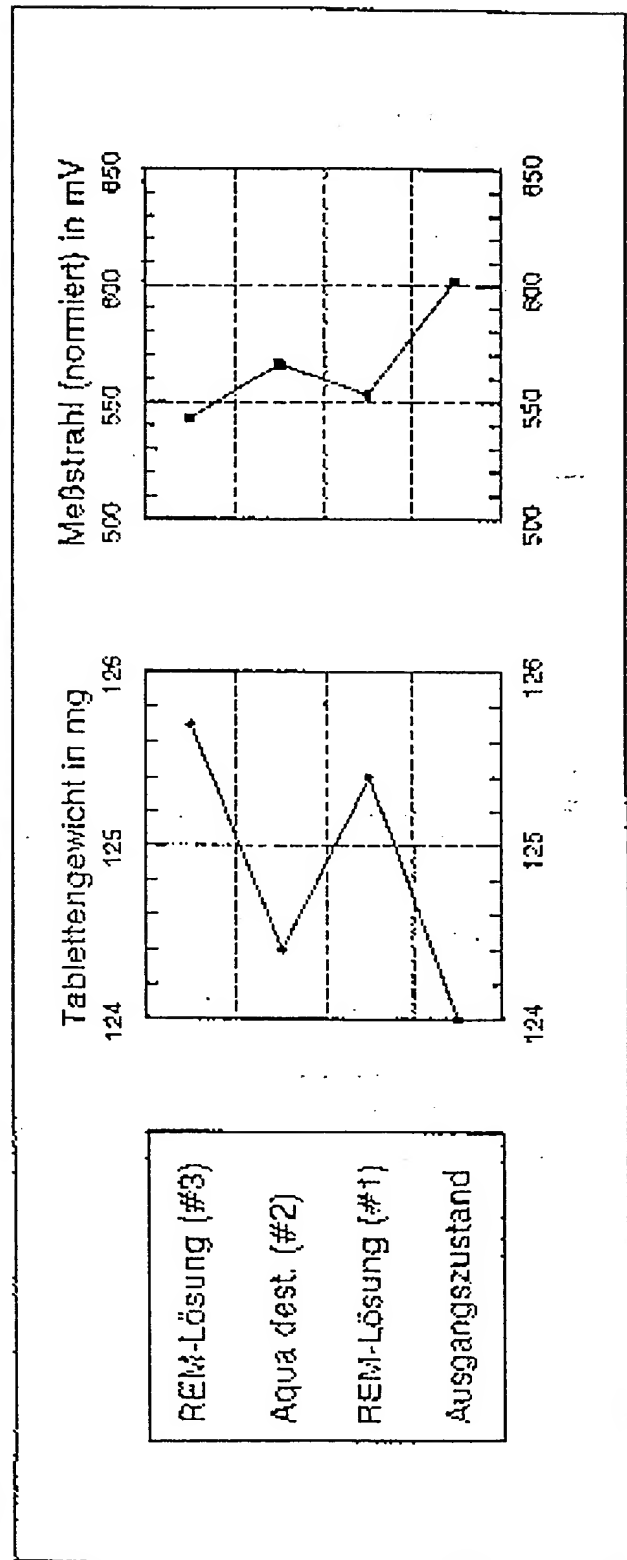
EPO FORM P003

Intraorale DEM-REM

(Tablette #5, 24 Stunden intraoral pro Zyklus)

Abb.1

	Ausgangszustand	REM-Lösung (#1)	Aqua dest. (#2)	REM-Lösung (#3)
Tablette mit Ring (g)	0.3132	0.3146	0.3136	0.3149
Tablette (mg)	124.00	125.40	124.40	125.70
Referenzstrahl (V)	15.0700	15.2300	15.4300	15.6500
Meßstrahl (V)	0.6020	0.5590	0.5800	0.5640
Meßstrahl normiert (mV)	602.00	553.10	566.00	543.10



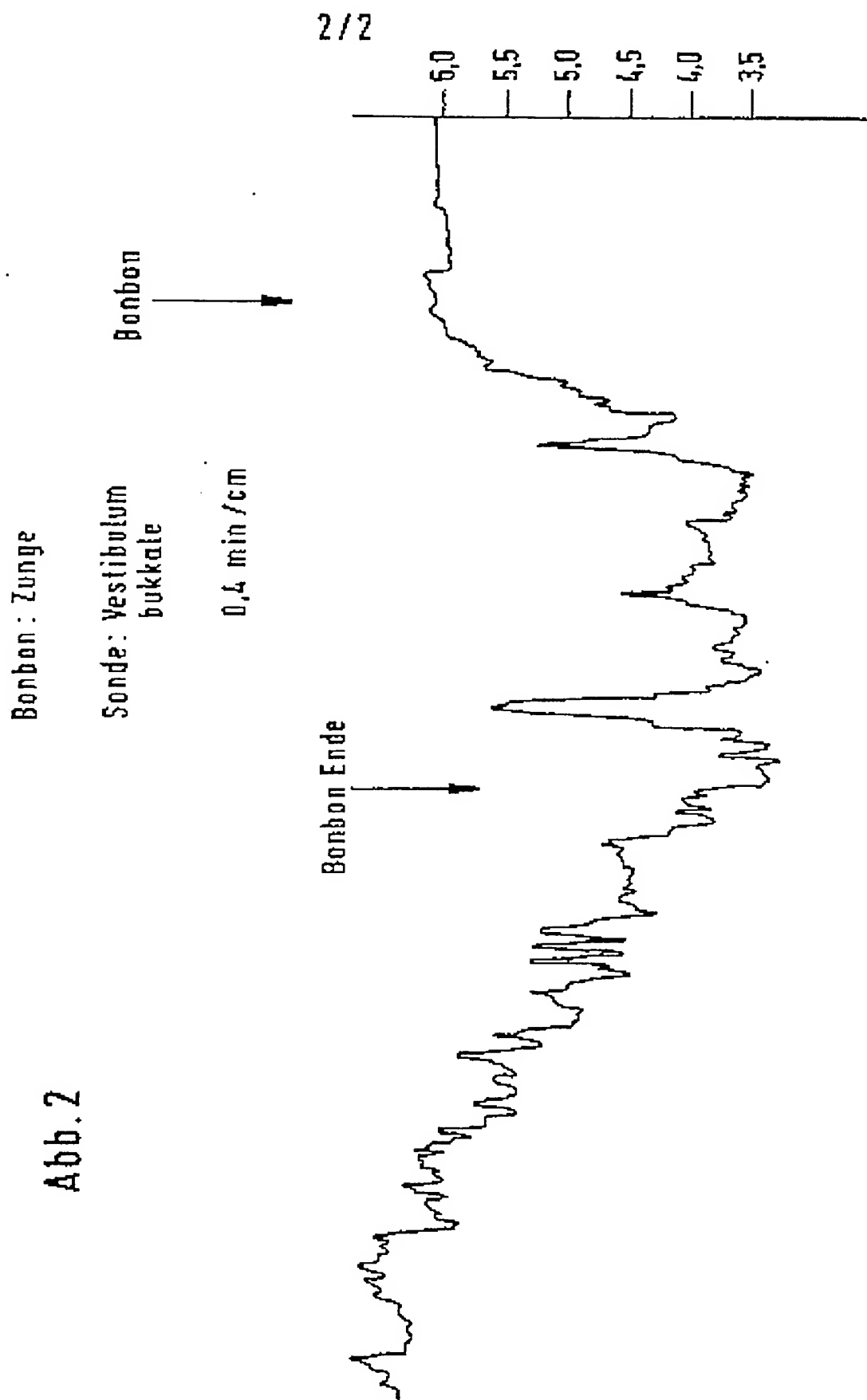


Abb. 2